

**Příloha**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Přípravku Lartruvo bylo v souladu s čl. 14 odst. 7 nařízení (ES) č. 726/2004 dne 9. listopadu 2016 uděleno podmíněné rozhodnutí o registraci platné v celé Evropské unii. Terapeutická indikace přípravku Lartruvo je:

*„v kombinaci s doxorubicinem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání, které nelze podrobit kurativní léčbě operací nebo radioterapií a kteří nebyli dříve léčeni doxorubicinem“.*

Přípravku Lartruvo bylo uděleno rozhodnutí o registraci na základě jediné otevřené, randomizované klinické studie fáze 1b/2, do které byli zařazeni pacienti s pokročilým sarkomem měkkých tkání, které nebylo možno podrobit léčbě operací ani radioterapií a kteří doposud nebyli léčeni doxorubicinem (studie JGDG). V této studii vedla léčba olaratumabem v kombinaci s doxorubicinem ke zlepšení přežití bez progresu onemocnění (8,2 oproti 4,4 měsíce podle nezávislého hodnocení, 6,6 oproti 4,1 měsíce, poměr rizik (HR) 0,672 [95% interval spolehlivosti (CI): 0,442, 1,021],  $p = 0,0615$  podle hodnocení zkoušejícího) i celkového přežití (26,5 měsíce oproti 14,7 měsíce,  $HR = 0,463$ ,  $p = 0,0003$ ).

Aby se potvrdila účinnost a bezpečnost olaratumabu, měl držitel rozhodnutí o registraci zvláštní povinnost předložit do ledna 2020 zprávu o klinické studii, konkrétně o randomizované, dvojité zaslepené, konfirmační studii fáze III hodnotící doxorubicin v kombinaci s olaratumabem oproti doxorubicinu u pacientů s pokročilým nebo metastazujícím sarkomem měkkých tkání (studie I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), včetně předběžných údajů týkajících se biomarkerů.

V lednu 2019 informoval držitel rozhodnutí o registraci Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o předběžných výsledcích vysoké úrovně ze studie JGDJ. Celkem bylo k léčbě buď přípravkem Lartruvo v kombinaci s doxorubicinem (následované monoterapií přípravkem Lartruvo, dokud nedošlo k progresi onemocnění), nebo placebem v kombinaci s doxorubicinem (následované monoterapií placebem, dokud nedošlo k progresi onemocnění) randomizováno 509 pacientů.

Na základě výsledků studie vyvstaly pochybnosti ohledně účinnosti, neboť nebyl splněn primární cíl, a sice prodloužit přežití v celkové populaci nebo v subpopulaci s leiomyosarkomem. Navíc nebyl pozorován žádný klinický přínos v klíčových sekundárních cílových parametrech účinnosti.

Evropská komise dne 25. ledna 2019 zahájila postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala výbor CHMP o posouzení výše uvedených pochybností a jejich dopadu na poměr přínosů a rizik přípravku Lartruvo. Evropská komise požádala výbor CHMP o stanovisko ohledně toho, zda by registrace tohoto přípravku měla být zachována, změněna, pozastavena nebo zrušena.

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

#### Příznivé účinky

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) byla randomizovaná, dvojité zaslepená studie fáze 3 kontrolovaná placebem hodnotící olaratumab v kombinaci s doxorubicinem oproti placebo v kombinaci s doxorubicinem u pacientů s místně pokročilým nebo metastazujícím sarkomem měkkých tkání. Tato studie byla navržena s cílem potvrdit přínos v oblasti celkového přežití, který byl předtím pozorován v menší studii JGDG fáze 1b/2. Studie JGDG fáze 1b/2 prokázala neočekávané zvýšení míry přežití u pacientů s pokročilým/metastazujícím sarkomem měkkých tkání, kteří byli vybráni do studie ve Spojených státech. Ačkoli v rámci primárního cílového parametru studie (přežití bez progresu onemocnění) nebylo prokázáno jasné oddálení progresu nádoru v experimentální větvi, delší přežití spojené s léčbou v kombinaci s olaratumabem podpořilo udělení podmíněného rozhodnutí o registraci. Studie ANNOUNCE (JGDJ) byla následně požadována jako zvláštní povinnost za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti olaratumabu u stejné populace, pro kterou je přípravek Lartruvo v současnosti indikován.

Celkem bylo 509 dospělých pacientů s pokročilým nebo metastazujícím sarkomem měkkých tkání, kteří nemohli být podrobeni kurativní léčbě operací nebo radioterapií (z čehož 234 s leiomyosarkomem), randomizováno v poměru 1:1, rozvrstveno podle počtu předchozích systemických terapií pokročilého/metastazujícího onemocnění, histologického typu nádoru a podle ECOG PS hodnocení do experimentální větve (n=258; leiomyosarkom: n=119), v níž byl podáván olaratumab v kombinaci s doxorubicinem, nebo do kontrolní větve (n=251; leiomyosarkom: n=114), v níž bylo podáváno placebo v kombinaci s doxorubicinem. Doxorubicin byl podáván maximálně v 8 cyklech každé 3 týdny spolu s olaratumabem/placebem, jejichž podávání pokračovalo po 8 cyklech až do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity, úmrtí nebo splnění jiných kritérií pro odstoupení ze studie. Aby se minimalizoval počet pacientů vystavených subterapeutickým sérovým hladinám olaratumabu, aniž by se zvýšilo riziko toxicity, nebylo použito současné doporučené dávkování olaratumabu (15 mg/kg ve dnech 1 a 8 každého 3týdenního cyklu), nýbrž zahajovací cyklus 20 mg/kg ve dnech 1 a 8 cyklu 1, a to na základě farmakokinetiky a odpovídající analýzy kontroly jednotlivých případů oproti výsledkům expozičních kvartálů. Výchozí charakteristiky pacientů a onemocnění se celkově jevily jako dobře vyvážené.

Primárním cílovým parametrem této studie bylo celkové přežití v populaci s původním léčebným záměrem a v populaci s leiomyosarkomem. V populaci s původním léčebným záměrem činil medián celkového přežití 20,37 měsíce v experimentální větvi a 19,75 měsíce v kontrolní větvi (HR = 1,047 [95% CI: 0,841, 1,303]; p=0,69), přičemž Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití se kompletně překrývaly, což ukazuje, že doplnění přípravku Lartruvo k doxorubicinu nemělo na celkové přežití žádný příznivý účinek. Z dalších analýz celkového přežití vyplynulo, že ve většině podskupin se odhady poměru rizik pohybovaly v rozmezí od 0,9 do 1,1, což je v souladu s obecnými výsledky v oblasti celkového přežití. Ani v populaci s leiomyosarkomem nebyl pozorován žádný rozdíl, pokud jde o celkové přežití.

V populaci s původním léčebným záměrem byl na základě hodnocení zkoušejícího pozorován významný rozdíl v přežití bez progresse onemocnění, který byl ovšem ve prospěch kontrolní větve. Medián přežití bez progresse onemocnění činil 5,42 měsíce v experimentální větvi a 6,77 měsíce v kontrolní větvi (HR = 1,231 [95% CI: 1,009, 1,502]; p=0,042). V populaci s leiomyosarkomem nebyl mezi jednotlivými větvemi pozorován žádný významný rozdíl, pokud jde o přežití bez progresse onemocnění.

V populaci s původním léčebným záměrem nebyl mezi experimentální a kontrolní větví pozorován žádný statisticky významný rozdíl, pokud jde o četnost objektivních odpovědí nebo četnost kontroly onemocnění, přičemž oba parametry byly příznivější v kontrolní větvi. V populaci s leiomyosarkomem byla četnost objektivních odpovědí příznivější v kontrolní větvi (bez statistické významnosti) a četnost kontroly onemocnění byla statisticky významnou mírou příznivější v kontrolní větvi.

U ostatních sekundárních cílových parametrů, které byly v populaci s původním léčebným záměrem analyzovány, nebyl pozorován žádný rozdíl. Z analýz studie ANNOUNCE vyplynulo, že status PDGFR- $\alpha$  neměl žádnou předpovědní hodnotu ohledně odpovědi na olaratumab, pokud jde o celkové přežití nebo přežití bez progresse onemocnění, a že PDGFR- $\alpha$  nebyl dobrým prognostickým faktorem, což je v souladu s údaji z literatury. Pokud jde o PDGFR- $\beta$ , nebyla zjištěna žádná významná souvislost mezi statutem PDGFR- $\beta$  a odpovědí na olaratumab, pokud jde o celkové přežití nebo přežití bez progresse onemocnění. Ani PDGFR- $\beta$  zjevně neměl pro sarkom měkkých tkání jasnou prognostickou hodnotu.

### Nepříznivé účinky

Výsledky studie ANNOUNCE potvrdily bezpečnostní profil pozorovaný v předchozí studii fáze II.

Míra výskytu nežádoucích příhod objevujících se v průběhu léčby byla v obou léčebných větvích celkově podobná (98,1 % oproti 99,2 %). Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v průběhu léčby byla nauzea, neutropenie a únava. Míra hematologických toxicit (neutropenie, trombocytopenie,

anémie a febrilní neutropenie) a gastrointestinálních toxicit (nauzea, zvracení a průjem) byla v obou léčebných větvích vyvážená. Kromě toho byla v obou léčebných větvích podobná i míra (konsolidované) muskuloskeletální bolesti.

Reakce související s podáním infuze, srdeční arytmie a srdeční dysfunkce se v případě olaratumabu považují za nežádoucí příhody zvláštního zájmu. Míra potenciálních okamžitých (tj. vyskytnuvších se v den podání infuze) reakcí přecitlivělosti byla vyšší v experimentální větvi u příhod všech stupňů (11,7 % oproti 7,2 %) i u příhod stupně  $\geq 3$  (2,3 % oproti 0,8 %). Nebyly však hlášeny žádné fatální příhody. Celkem se anafylaktická reakce vyskytla u 6 pacientů v experimentální větvi a u žádného pacienta v kontrolní větvi. Ke všem anafylaktickým reakcím došlo při první infuzi olaratumabu. Okamžité neanafylaktické reakce byly hlášeny u 9,3 % pacientů a z hlediska závažnosti se jednalo o stupeň 1/2.

Příhody srdeční arytmie byly hlášeny častěji v experimentální větvi (jakýkoli stupeň 12,8 % oproti 9,6 %, stupeň  $\geq 3$ ; 2,7 % oproti 0,8 %).

Výskyt nežádoucích příhod zvláštního zájmu všech stupňů v kategorii srdeční dysfunkce činil v experimentální větvi 18,3 % a v kontrolní větvi 13,7 %, přičemž ve většině případů se jednalo o periferní edém (13,2 % oproti 9,2 %) a edém (1,2 % oproti 0 %). Při vyloučení příhody edému nesouvisejícího s nežádoucí příhodou ukazující na srdeční dysfunkci nebo na významné snížení funkce levé komory činil skutečný výskyt srdeční dysfunkce 9,3 % v experimentální větvi a 6,8 % v kontrolní větvi. I přesto tato míra zůstává v experimentální větvi vyšší.

V experimentální větvi se závažné nežádoucí příhody vyskytovaly o něco častěji než v kontrolní větvi (38,9 % oproti 34,9 %). Febrilní neutropenie byla nejčastěji se vyskytující závažnou nežádoucí příhodou a její četnost byla v obou větvích podobná (12,8 % oproti 13,3 %). K dispozici nejsou žádné údaje o nežádoucích příhodách zohledňující expozici. Nejsou k dispozici ani žádné údaje o toxicitě pozorované u pacientů, kteří se podrobovali udržovací léčbě olaratumabem a byli zařazeni do experimentální větve.

Podíl pacientů s nežádoucími příhodami objevujícími se v průběhu léčby, které vedly k přerušení léčby, byl v obou větvích podobný (4,3 % oproti 4,4 %).

V experimentální větvi zemřelo celkem 170 (66,1 %) pacientů, v kontrolní větvi 158 (63,5 %) pacientů, z čehož většina na onemocnění, které bylo předmětem studie (63,4 % v experimentální větvi a 61 % v kontrolní větvi). Počet úmrtí způsobených nežádoucími příhodami byl v obou větvích celkově podobný (7 [2,7 %] oproti 6 [2,4 %]). Počet úmrtí v důsledku nežádoucích příhod objevujících se v průběhu léčby nebo do 30 dnů od podání poslední dávky hodnoceného léčivého přípravku byl 5 (1,9 %) v experimentální větvi a 3 (1,2 %) v kontrolní větvi (experimentální větev: plicní embolie u dvou pacientů; akutní respirační selhání, aspirace a pneumonie, po jednom výskytu; kontrolní větev: cerebrovaskulární příhoda, ischemická cévní příhoda mozková a sepse, po jednom výskytu). Má se za to, že z toho v experimentální větvi souvisely s hodnocenou léčbou 2 nežádoucí příhody, které se objevily v průběhu léčby a vedly k úmrtí (pneumonie a aspirace), zatímco v kontrolní větvi žádná.

Bezpečnostní analýza věkových kategorií ( $< 65$  a  $\geq 65$  let) prokázala vyšší toxicitu u starších pacientů, ta se ovšem vyskytovala v obou větvích ve stejné míře.

Byly zohledněny rozdíly v expozici doxorubicinu mezi experimentální větví a kontrolní skupinou. Protokol uvádí, že v den 1 cyklů 1 až 8 (trvajících vždy 3 týdny) měl být podáván doxorubicin  $75 \text{ mg/m}^2$  (po podání olaratumabu nebo placeba). Medián trvání léčby doxorubicinem byl nicméně 18 týdnů v experimentální skupině a 23 týdnů v kontrolní skupině. Medián počtu podaných cyklů byl vyšší v kontrolní větvi (6 oproti 7) a medián kumulativní dávky na plochu povrchu těla ( $\text{mg/m}^2$ ) byl v kontrolní skupině rovněž vyšší (409 oproti 483). Tyto údaje pravděpodobně ukazují na rozdílnou snášenlivost doxorubicinu v závislosti na skupině, která se zdá být odlišná od snášenlivosti pozorované

v předchozí studii fáze II, kdy byla expozice doxorubicinu vyšší u pacientů v experimentální skupině než v kontrolní skupině (7 oproti 4).

#### Vyhodnocení přínosů a rizik a diskuse

Ve studii ANNOUNCE nebyl pozorován žádný přínos doplnění přípravku Lartruvo k doxorubicinu u pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání.

Velikost vzorku, provedení studie, cílové parametry, statistické metody ani randomizace nevysvětlují rozdíly mezi studií ANNOUNCE a studií JGDG fáze II. U pacientů zařazených do studie ANNOUNCE neexistují významné rozdíly mezi větvemi, pokud jde o důvody pro přerušení léčby. Výchozí charakteristiky se zdají být rovnoměrně vyvážené, jak s ohledem na histologii, tak s ohledem na onemocnění při randomizaci.

Veškeré provedené analýzy citlivosti ve studii ANNOUNCE, jak v populaci s původním léčebným záměrem, tak ve skupině s leiomyosarkomem, vykazují podobné výsledky (žádný příznivý účinek olaratumabu). Kaplan-Meierovy křivky pro celkové přežití se překrývají. Analýzy podskupin neodhalují žádnou podskupinu zvláštního zájmu, pro niž by mohla být léčba přínosem. Vyvážená je i terapie po přerušení léčby. Jediný významný rozdíl v přežití bez progresu onemocnění byl zjištěn v populaci s původním léčebným záměrem, ten byl ovšem příznivý pro kontrolní větev. Chybějící přínos nevysvětlila ani exploratorní analýza exprese PDGFR- $\alpha$ , ani imunogenita.

Ze studie ANNOUNCE nevyplývaly žádné nové obavy týkající se bezpečnosti.

Zdá se, že neexistuje jediný důvod, který by vysvětlil rozpor ve výsledcích studie JGDG fáze II a studie ANNOUNCE fáze III. Studie ANNOUNCE jakožto konfirmační studie byla specificky navržena tak, aby ukázala rozdíly v celkovém přežití. Váha důkazů vyplývajících ze studie ANNOUNCE fáze III je s ohledem na vyšší počty pacientů, zaslepenost a nezkříženost nutně vyšší. Úlohu by v těchto dvou studiích mohla hrát i heterogenita. Sarkom měkkých tkání je onemocnění, které zahrnuje celou řadu různých histologií nádorů, z nichž některé jsou spojeny s různými prognózami a specifickými způsoby léčby. Je možné, že na zjištěnou rozdílnou účinnost mohl mít dopad různý poměr několika histologií v obou studiích.

Celkově lze říci, že výsledky studie ANNOUNCE jsou dostatečně kvalitní a solidní na to, aby bylo možné dospět k závěru, že studie prokázala, že léčba olaratumabem ve schválené indikaci není terapeuticky účinná. Ačkoli ze studie ANNOUNCE nevyplývaly žádné nové obavy týkající se bezpečnosti, jakékoli obavy týkající se bezpečnosti spojené s olaratumabem činí poměr přínosů a rizik přípravku Lartruvo nepříznivým, neboť v rámci studie bylo zjištěno, že není terapeuticky účinný. Jelikož byla studie ANNOUNCE uložena jako zvláštní povinnost za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti olaratumabu ve schválené indikaci, mělo by být podmíněné rozhodnutí o registraci přípravku Lartruvo zrušeno.

#### **Stanovisko výboru CHMP**

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravky Lartruvo.
- Výbor přezkoumal výsledky studie ANNOUNCE (JGDJ), která byla provedena s cílem splnit zvláštní povinnost za účelem potvrzení příznivého poměru přínosů a rizik v souvislosti s podmíněnou registrací přípravku Lartruvo podle článku 14-a nařízení (ES) č. 726/2004.
- Výbor konstatoval, že nebyl zjištěn žádný přínos doplnění přípravku Lartruvo k doxorubicinu v rámci léčby pacientů s pokročilým sarkomem měkkých tkání v porovnání s podáváním samotného doxorubicinu.

- Výbor proto dospěl k závěru, že přípravek Lartruvo není terapeuticky účinný a že poměr přínosů a rizik přípravku Lartruvo není příznivý.

Výbor proto v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES doporučuje registraci přípravku Lartruvo zrušit.